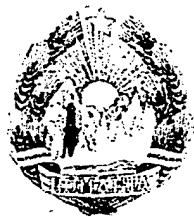


Best Available Copy

Grupa: 4

REPUBLICA
SOCIALISTĂ
ROMÂNIA



CONSILIUL NAȚIONAL
PENTRU
ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENTII ȘI MÂRCI

(11)

DESCRIEREA INVENTIEI 88351

(61) Complementară la inventie nr. 65970

(21) Dosar nr. 114588

(22) Data înregistrării: 26.04.84

(23) Prioritate convențională:

(24) Data:

(25) Perioadă:

(31) Certificat nr.:

(45) Data publicării: 30.04.86

(62) Int. Clă:
A 61 K 31/18/7
A 61 K 9/20

(71) Solicitant:

dr. Pușcaș Ioan,
Simleul Silvaniei,
județul Sălaj,
dr. Buzăs Gheorghe Nicolae,
Cluj Napoca,
ing. Sturzu Lucian,
Pușcaș-Iuliana Carmen,
Simleul Silvaniei,
județul Sălaj

(72) Inventatori:

dr. Pușcaș Ioan,
dr. Buzăs Gheorghe Nicolae,
ing. Sturzu Lucian,
Pușcaș-Iuliana Carmen,

(73) Titular:

Intreprinderea de Medicamente
„Terapia”,
Cluj Napoca

(54) Compoziție pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale

1

2

Invenția se referă la o compoziție pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale și este complementară la inventia cu descriere nr. 65970, și anume pentru tratarea afecțiunilor gastroduodenale ca gastrite, gastroduodenite, ulcere gastroduodenale, ulcere complicate cu stenoze piloro-duodenale funcționale, sindrom Zollinger-Ellison, tratamentul medical al hemoragiilor digestive superioare.

Este cunoscut faptul că afecțiunile digestive superioare, afecțiuni cu etiopatologie complexă, de cele mai multe ori necunoscută, devin manifeste clinic prin creșterea secreției gastrice acide. Depășirea limitelor critice individuale ale secreției acidului elorhidric conduce la depășirea capacitatii de apărare a mucoaselor gastroduodenale (secreția gastrică alcalină, secreția de mucus, bariera mucoasei gastrice, secreția alcalină pancreatico-biliară) și, implicit, la apariția și persistența sindromului de tip ulceros.

Instalarea unui proces hipersecretor continuu pe fondul scăzut al factorilor de apărare conduce, prin activarea pepsinei, la procese erozive gastroduodenale de tipul nișelor (ulcerațiilor) sau perforațiilor. Moda-

litățile terapeutice actuale urmăresc, cu unele excepții, reducerea secreției gastrice acide, creând astfel condiții de regenerare a leziunilor și de restabilire a factorilor de protecție.

Dintre aceste modalități pot fi menționate următoarele:

a) neutralizarea acidului elorhidric cu antacide - terapia clasică;

b) terapia cu blocați ai receptorilor colinergici:

— terapia cu anticolinergice vizând eliminarea factorilor de stimulare neurovegetativi și SNC (Atropina, Pro-Banthine, Pirenzepin etc.);

— terapia cu antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici (Cimetidina, Ranitidina, Oxmetidina etc.);

c) terapia antienzimatică cu inhibitori ai ATP-azei K, H-dependentă (Omeprazole, Picoprazole), inhibitori ai histidin-decarboxilazei etc.;

d) terapia cu blocați ai influxului intracellular de calciu (Nifedipin, Varapamil etc.).

Dintre excepții menționăm terapia clasică cu pansamente gastrice, terapia cu factori de stimulare a secreției de mucus

(Carbenoxolone), terapia cu factori citoprotectori (PGE₂, PGI₂ etc.) și terapia cu agenți de acțiune locală (Sucralfat, Tricitrat, hipotasic de bismut etc.).

Dezavantajul acestor metode constau fie într-o eficacitate redusă (procențele de vindecare variind între 35 și 80%), hipersecreție reactivă postterapeutică (antacide), durată îndelungată și costul ridicat al agenților terapeutici și, mai ales, în procentul ridicat al recidivelor.

Introducerea metodei de tratament al afecțiunilor gastroduodenale cu inhibitori ai anhidrazei carbonice descrise în invenția principală a rezolvat, în cea mai mare parte, aceste dezavantaje, prin utilizarea unei compozitii având cea mai ridicată și cea mai rapidă eficacitate terapeutică alături de cel mai redus procent de recidive.

Inconvenientele rămase nerezolvate de compozitia și metoda descrisă anterior sunt legale de existență, în anumite cazuri, a unei perioade de latență de 2-5 zile, perioada necesară instalării fenomenului de inhibiție, în care manifestările clinice dure-roase pot persista. De asemenea, dozele zilnice de administrare sunt destul de ridicate și, cu toate că efectele secundare sunt eliminate prin asocierile de factori compensatori, utilizarea compozitiei este contraindicată în unele afecțiuni renale grave.

Introducerea metodei de tratament a afecțiunilor, gastroduodenale cu inhibitori ai anhidrazei carbonice a fost posibilă ca urmare a următoarelor fundamentari teoretice:

— descoperirea anhidrazei carbonice — Meldrum și Roughton 1933;

— descoperirea implicării enzimei în lanțul biochimic clorhidrosecretor la nivelul celulei parietale — Davenport — 1938. S-a stabilit astfel că prin catalizarea reversibilă a reacției:

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

enzima intervine în mecanismul secreției de acid clorhidric furnizând intracelular ionii de hidrogen necesari formării intraluminale a acidului clorhidric. Reacția, decurgând și necatalizat la un nivel care poate asigura desfășurarea normală a acestui proces, cerețările au rămas la nivelul unei informații științifice;

— descoperirea inhibitorilor specifici ai anhidrazei carbonice de tipul sulfonamidelor triazolice și benzotiazolice — Keillin și Mann 1980;

— descoperirea posibilității de reducere a secreției gastrice acide, prin inhibiția enzimei la animale — Ianovitz-Colber și Hollander, 1952;

— stabilirea faptului că anhidraza carbonică intervine în lanțul biochimic secretor al acidului clorhidric la nivelul celulei parietale, ca o etapă esențială, determinată de viteză — Pușcaș, 1981;

— stabilirea faptului că administrarea de inhibitori în doze și perioade care să realizeze o inhibiție de peste 80% a activității enzimei de mucoasă gastrică umană conduce la instalarea anacidității interprandiale și pe parcursul repausului secretor contur anaciditate caracteristică secreției gastrice bazale; stabilirea dozei minime eficiente — Pușcaș, 1971;

10 — descrierea existenței fenomenului de activare prelungită a anhidrazei carbonice la pacienții cu afecțiuni gastroduodenale ca element etiopatogenetic — Pușcaș, 1972-1974;

15 — descrierea modalităților de eliminare și limitare a efectelor secundare caracteristice dozelor eficiente de inhibitori ai anhidrazei carbonice, doze esențiale pentru instalarea unui efect antisecretor eficient — Pușcaș, 1972-1974;

20 — demonstrarea, în clinica umană, a modalității de tratament a afecțiunilor gastroduodenale cu etiopatogeneza hipersecrețorie, prin instalarea unei anacidități bazale interprandiale și pe parcursul repausului secretor nocturn, proces realizat ca urmare a inhibiției anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică umană — Pușcaș, 1971-1977;

25 Compoziția descrisă de invenția principală asociază un inhibitor de anhidraza carbonică cu bicarbonați de sodiu și potasiu pentru compensarea pierderilor electrolitice urinare, citrat de sodiu sau de potasiu ca factor compensator profilactic, împotriva scăderii citraturiei pe parcursul administrării inhibitorului, oxid sau carbonat de magneziu ca factor sistemic anticalcie și adjuvant cu acțiune sinergică inhibitorului la nivelul enzimei și, optional, hidroxid de aluminiu ca factor profilactic renal și reechilibrare fosfocalcică în situații specifice.

Trebue menționat faptul că această compozitie este eficientă prin acțiunea sa inhibitorie asupra anhidrazei carbonice și nu necesită pentru realizarea acestui efect o anumită capacitate neutralizantă antiacidă. Administrarea sodiului, potasiului, magneziului și aluminiului în forme bazice s-a efectuat pentru contracararea dezavantajului acestei modalități terapeutice caracterizată de o perioadă de latență definită ca perioadă în care simptomatologia clinică dureroasă a afecțiunilor poate persista, dezavantaj manifest în special la pacienții cu afecțiuni în puseu acut. Mai mult, pe lângă faptul că asocierea la inhibitor a unei capacitați de neutralizare antacidă nu realizează decit parțial acest deziderat, administrarea bicarbonaților reprezintă un dezavantaj prin faptul că prelungesc perioada de instalare a fenomenului diuretic, iar administrarea magneziului în formuluă anorganică este inferioară administrării sub formă compușilor organici. Compozițiile, conform invenției complementare, conțin următoarele: inhibitor — de

Best Available Copy

anhidrază carbonică de tip sulfonamidic;

- săruri de sodiu și potasiu;
- săruri anorganice și organice de magneziu;
- hidroxid sau săruri organice de aluminiu;
- săruri minerale de acid citric;
- oligoelemente;
- neuroleptice;
- antidepresive triciclice;
- inhibitori ai influxului intracelular de calciu;
- inhibitori de ATP-aza K⁺/H⁺ - dependente;
- antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici;
- anticolinergice;
- agenți cu acțiune locală.

În invenția principală inhibitorii de anhidrază carbonică eficienți în tratamentul acțiunilor gastroduodenale sunt acetazolamida, metazolamida, benzolamida, etoxzolamida la care se adaugă și benzтиazol-2-sulfonamida.

Compoziția, conform invenției, prevedea învenția principală cu descrierea nr. 65970 prin aceea că este constituită din (părți): 0,25...1,8 acetazolamidă, 0,1...1,4 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de potasiu, 2,25...4,5 oxid de magneziu, 0,29...0,58 citrat de sodiu, 0,42...1 hidroxid de aluminiu, asociate cu metazolamida 0...1,8 benzенамидă, 0...1,8 benzтиазол-2-sulfonamida 0...

3,6 etoxzolamida, 0...0,95 ca atare sau sub formă de săruri de K, Na, Al, Zn sau 0...1,8 săruri de Na, K, Mg, Al, Zn ale acetazolamidei, 0...2,34 săruri de Na și K ale acizilor lactic, malic, pantetenic, gluconic, precum și alte oligoelemente, 0...4,5 cu Zn, Mg, Ca, Cu, Ni, Co, Mn sub formă de săruri ale acizilor sulfuri, lactic, glicinic, aspartic, citric, pantotenic, gluconic, alantoinei, asociate cu neuroleptice sau antidepresive ca 0...0,076 fenobarbital, 0...0,5 fluanxol, 0...0,2 amitriptilină, 0...0,7 levomepromazin, 0...0,8 stazepin, 0...1,17 cimetidina, 0...0,15 ranitidină, 0...0,03 nisodipină, 0...0,06 omeprazol, precum și 0...0,01 pEE₂, 0...0,36 alantoină, 0...1,4 carbonat de bismut, 0...0,030 atropină, 0...0,27 papaverină, 0...0,03 propanthelină, părțile fiind exprimate în greutate.

Se deservă în continuare compozиции eficiente în tratamentul afecțiunilor gastro-duodenale în care cantitățile de ingrediente sunt exprimate, cu mici excepții, în mmol, fiecare compoziție reprezentând unitatea de doză pentru 20 Kg corp/zi, cu efect echivalent unei compozиции standard de acetazolamida deservită de invenția principală.

A. Modalități de administrare per os a componentelor utile din compoziția standard.

a.) Inhibitorii de anhidrază carbonică pot fi administrați în forma liberă sau săruri minerale de sodiu, potasiu, magneziu, aluminiu, zinc, cupru, nichel, cobalt, mangan etc.

| Exemplu | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| metazolamidă | 0 | 1,8 | 0 | 0 | 0 |
| benzolamidă | 0 | 0 | 1,8 | 0 | 0 |
| benтиазол-2-sulfonamidă | 0 | 0 | 0 | 3,6 | 0 |
| етокзоламидă | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,95 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,2 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| цитрат de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,4 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Exemplu | 1 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0 | 0,6 | 0 | 0,35 | 0,35 | 0 | 0 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 0,35 | 1,55 | 1,25 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| цитрат de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,4 | 0,4 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 2,7 | 4 | 4,5 | 4,5 | 3,05 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| acetazolamidă-sodiu | 0 | 0,6 | 0 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| acetazolamidă-potasiu | 0 | 1,2 | 0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| acetazolamidă-magneziu | 0 | 0 | 1,8 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| acetazolamidă-aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| acetazolamidă-zinc | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| метазоламидă-pотасiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 | 0 | 0 | 0 |
| benзolамидă-potasiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 | 0 | 0 |
| benтиазол-2-sulfonamidă-K | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 | 0 |
| етокзоламидă-potasiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,95 |
| benтиазол-2-sulfonamidă-Na | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,6 | 0 |
| benтиазол-2-sulfonamidă-Mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,45 | 0 |
| метазоламидă-sодiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0 | 0 | 0 |
| benзоламидă-sодiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0 | 0 | 0 |

Best Available Copy

7

88351

8

a₂) Sodiu poate fi administrat sub forma de săruri anorganice sau organice

| Exemplul | 1 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,5 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| clorură de sodiu | 0 | 0,6 | 2,34 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| lactat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0 |
| malat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0 |
| pantotenat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,4 | 0 | 0 |
| gluconat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,34 | 0 |
| acetazolamidă-sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,8 |
| citrat de potasiu | 0 | 0 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0 |

a₃) Potasiul poate fi, de asemenea, administrat cu forma de săruri anorganice sau organice

| Exemplul | 1 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 0,25 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| clorură de potasiu | 0 | 1,55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| lactat de potasiu | 0 | 0 | 1,55 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| malat de potasiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 | 0 | 0 |
| gluconat de potasiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 | 0 |
| acetazolamidă-potasiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,55 |

a₄) Magneziul poate fi admisitral sub formă de săruri anorganice sau organice

| Exemplul | 1 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 0 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 2,34 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,7 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| sulfat de magneziu | 0 | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| lactat de magneziu | 0 | 0 | 3,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| glicinat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| aspartat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| citrat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 2,5 | 0 | 0 | 0 |
| gluconat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 |
| pantotenat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3,5 | 0 |
| acetazolamidă-magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,8 |

a₅) Aluminiul poate fi administrat sub formă de săruri anorganice sau organice

| Exemplul | 1 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 0,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 2,34 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 0 | 0 | 0,42 | 0 | 0 | 0 |
| alantoinat de aluminiu | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pantotenat de aluminiu | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| citrat de aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0,58 | 0 | 0 | 0 |
| aspartat de aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| glicinat de aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| acetazolamida-aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

a₅) Acidul citric poate fi administrat sub formă de săruri anorganice

| Exemplul | 1 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 2,34 | 2,34 | 2,34 | 2,34 | 2,34 | 2,34 | 2,34 | 2,34 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 0 | 1,55 | 1,55 | 0,11 | 0,41 | 0,71 | 1 | 1,31 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 3,92 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 0,42 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| citrat de potasiu | 0 | 0,58 | 0 | 0 | 0,48 | 0,38 | 0,28 | 0,18 | 0,08 |
| citrat de magneziu | 0 | 0 | 0,58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| citrat de aluminiu | 0 | 0 | 0 | 0,58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| citrat de zinc | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| citrat de cupru | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| citrat de nichel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| citrat de cobalt | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 |
| citrat de mangan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |

B. Metode de reducere a dozei eficiente de inhibitor

b₁) Asocierea de oligoelemente

| Exemplul | 1 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 |
|-----------------------|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,26 | 1,8 | 1,08 | 0,9 | 1,08 | 0 | 0 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,42 | 1,4 | 0,36 | 0,3 | 0,36 | 0,42 | 0,42 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,08 | 0,83 | 0,93 | 0,775 | 0,93 | 1,08 | 1,08 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,4 | 0 | 0,348 | 0,28 | 0,348 | 0,4 | 0,4 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 3,15 | 2,7 | 2,7 | 2,25 | 2,7 | 3,15 | 3,15 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| sulfat de zinc | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,8 | 0 |
| citrat de zinc | 0 | 0 | 1,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| glicinat de zinc | 0 | 0 | 0 | 1,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| aspartat de zinc | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 0 |
| gluconat de zinc | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,5 | 0 | 0 |
| gluconat de cupru | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| gluconat de cobalt | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| gluconat de nichel | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| gluconat de mangan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| acetazolamidă-zinc | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,26 | 1,26 |

b₂) Asocierea de neuroleptice sau antidepresive triciclice

| Exemplul | 1 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 |
|-----------------------|------|-------|--------|------|-------|------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,53 | 1,44 | 1,53 | 1,53 | 1,53 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,51 | 0,48 | 0,51 | 0,51 | 0,51 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,32 | 1,24 | 1,32 | 1,32 | 1,32 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,49 | 0,46 | 0,49 | 0,49 | 0,49 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 3,8 | 3,6 | 3,8 | 3,8 | 3,8 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 0,85 | 0,85 | 0,85 | 0,85 | 0,85 |
| fenobarbital | 0 | 0,076 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| flunxol | 0 | 0 | 0,3 mg | 0 | 0 | 0 |
| amitriptilină | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 0 | 0 |
| levomepromazină | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,007 | 0 |
| stezapină | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,8 |

b₃) Asocierea de antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici, blocanți ai influxului intracellular de calciu, inhibitori ai ATP-azei K, H-dependente prostaglandine

Administrată parenterală

| Exemplul | 1 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|-------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,26 | 1,26 | 1,08 | 1,08 | 1,08 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1 | 1 | 0,93 | 0,93 | 0,93 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,42 | 0,42 | 0,36 | 0,36 | 0,36 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,4 | 0,4 | 0,35 | 0,35 | 0,35 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 3,15 | 1,15 | 2,7 | 2,7 | 2,7 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| cimetidină | 0 | 0,58 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ranitidină | 0 | 0 | 0,15 | 0 | 0 | 0 |
| nifedipină | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0 | 0 |
| omeprazole | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0 |
| PGE ₂ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,014 |

C. Metode de reducere a perioadei de latență

c₁) Asocierea de alcalinizante și pansamente gastrice

| Exemplul | 1 | 64 | 65 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0 | 1,36 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 0 | 3,17 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0 | 0 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 0 | 0 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 6,6 |
| clorură de potasiu | 0 | 1,55 | 0 |
| clorură de sodiu | 0 | 2,34 | 0 |
| sulfat de magneziu | 0 | 3,92 | 0 |
| pantotenat de calciu | 0 | 0 | 0,34 |
| alantoină 0 | 0 | 0 | 0,36 |
| bismut subcarbonic | 0 | 0 | 1,4 |
| carbonat de magneziu | 0 | 0 | 4,75 |
| citrat de magneziu | 0 | 0,58 | 0 |
| perioada de latență (zile) | 2-5 | 3-5 | 2-5 |
| frecvența de apariție % | 30-40 | 50-60 | 30-40 |

c₂) Asocierea în primele zile de tratament cu neuroleptice sau antidepresive triciclice

| Exemplul | 1 | 66 | 67 | 68 | 69 |
|------------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| fenobarbital | 0 | 0 | 0,5 mg | 0 | 0 |
| levomepromazin | 0 | 0 | 0 | 0,07 | 0 |
| amitriptilina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 |
| perioada de administrare (zile) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| perioada de latență (zile) | 2-5 | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 |
| frecvența de apariție % | 30-40 | 25-30 | 25-30 | 25-30 | 25-30 |

c₃) Asocierea în primele zile de tratament de inhibitori ai influxului intracelular de calciu
inhibitori de ATP-aza K, H-dependența antagoniști ai receptorilor H₂-histaminei

| Exemplul | 1 | 70 | 71 | 72 | 73 |
|------------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| nefedipină | 0 | 0,03 | 0 | 0 | 0 |
| omeprazole | 0 | 0 | 0,06 | 0 | 0 |
| cimetidină | 0 | 0 | 0 | 0,17 | 0 |
| ramitidină | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,15 |
| perioada de administrare (zile) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| perioada de latență (zile) | 2-5 | 1-21-2 | 2-3 | 2-3 | 2-3 |
| frecvența de apariție | 30-40 | 20-30 | 20-30 | 20-30 | 20-30 |

c₄) Asocierea în primele zile de tratament de anticolinergice, miorelaxante sau agenți cu acțiune locală

| Exemplul | 1 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 |
|---------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| acetazolamidă | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| bicarbonat de sodiu | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| bicarbonat de potasiu | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,58 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| antropină | 0 | 0,003 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| papaverină | 0 | 0 | 0,27 | 0 | 0 | 0 |
| extract de beladonă | 0 | 0 | 0 | 1,0 mg | 0 | 0 |
| propantelina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0 |
| sucralifat | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0005 |
| perioada de administrare (zile) | — | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| perioada de latență (zile) | — | 2-5 | 2-5 | 2-5 | 2-5 | 1-2 |
| frecvența de apariție % | 30-40 | 20-30 | 20-30 | 20-30 | 20-30 | 15-20 |

c₅) Administrarea în primele zile de tratament de compozitii cu administrare parenterală pînă la instalarea fenomenului de inhibiție, după care tratamentul se continuă prin administrare per os. De asemenea, reducerea perioadei de latență se poate realiza prin administrarea paralelă a celor două tipuri de compozitii de toată perioada tratamentului.

D. Compozitii pentru administrarea parenterală a inhibitorilor anhidrazei carbonice

| Exemplul | 1 x | 79 | 80 | 81 | 82 |
|------------------------|------|------|------|------|------|
| acetazolamidă-sodiu | 0,6 | 0,6E | 0 | 0 | 0,3 |
| acetazolamidă-potasiu | 1,2 | 0,4 | 0 | 0 | 0,3 |
| acetazolamidă-magneziu | 0 | 0 | 0,9 | 0,9 | 0,3 |
| gluconat de magneziu | 0 | 1,5 | 0 | 0 | 0 |
| bicarbonat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| bicarbonat de potasiu | 0,35 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| lactat de sodiu | 0 | 0 | 0,98 | 0 | 0,1 |
| lactat de potasiu | 0 | 0 | 0,66 | 0 | 0,4 |
| sulfat de magneziu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,55 |
| citrat de sodiu | 0,58 | 0,18 | 0,19 | 0,19 | 0,19 |
| citrat de potasiu | 0 | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,12 |
| aspartat de sodiu | 0 | 0 | 0 | 0,98 | 0,1 |
| asparat de potasiu | 0 | 0 | 0 | 0,66 | 0,02 |
| glicinat de magneziu | 0 | 0 | 1,05 | 1,05 | 0,8 |
| hidroxid de aluminiu | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| oxid de magneziu | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Compoziție standard administrată per os.

O modalitate, de asemenea, eficientă, de tratament, se poate realiza prin administrarea parenterală a inhibitorului de anhidraza carbonică paralel cu administrarea orală a celorlalte componente.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că, stabilind noi modalități de administrare a unora din componente, reduce sfera contraindicațiilor și, prin asocierea de noi componente sau modificarea metodei de administrare, permite, pe de o parte, reducerea perioadei de latență necesare instalării efectului terapeutic, iar pe de altă parte, permite reducerea dozelor eficiente.

Revenire

Compoziție medicamentoasă pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale cu conținut de benzenamidă, bicarbonat de

sodiu, citrat de potasiu, carbonat de magneziu, hidroxid de aluminiu conform învenției principale, cu descrierea nr. 65970, caracterizată prin aceea că este constituită din (părți): 0,25...1,8 acetazolamidă, 0,1...1,4 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de potasiu, 2,25...4,5 oxid de magneziu, 0,29...0,58 citrat de sodiu, 0,42...1 hidroxid de aluminiu, asociate cu metazolamida, 0...1,8 benzenamida, 1,8 benztaiazol-2-sulfonamida, 0...3,6 etoxzolamidă, 0...0,95 ca atare sau sub formă de săruri de K, Na, Al, Zn, sau 0...1,8 săruri de Na, K, Mg, Al, Zn ale acetazolamidei, 0...2,34 săruri de Na și K ale acizilor HCl, lactic, malic, pantotenic, gluconic, precum și alte oligoelemente, 0...4,5 ca Zn, Mg, Ca, Cu, Ni, Co, Mn sub formă de săruri ale acizi-

Best Available Copy

15 88351 16

lor sulfuric, lactic, glicinic, aspartic, citric, pantotenic, gluconic, alantoinic, asociate cu neuroleptice sau antidepresive ca 0...0,076 fenobarbital, 0...0,5 fluaxol, 0...0,2 antitriptilină, 0...0,07 părți levomeperazin, 0...0,8 stazepin, 0...1,17 cimetidină, 0...0,15 ranitidină, 0...0,03 nifedipină, 0...0,06 omeprazol, precum și 0...0,01 pGE₂, 0...0,36 alantoină, 0...1,4 carbonat de bismut, 0...0,003 atropină, 0...0,27 papaverină, 0...0,03 propanthelină, părțile fiind exprimate în greutate.

Președintele comisiei de inventii: ing. Voicu Alexandra

Examinator: ing. Marin Elena